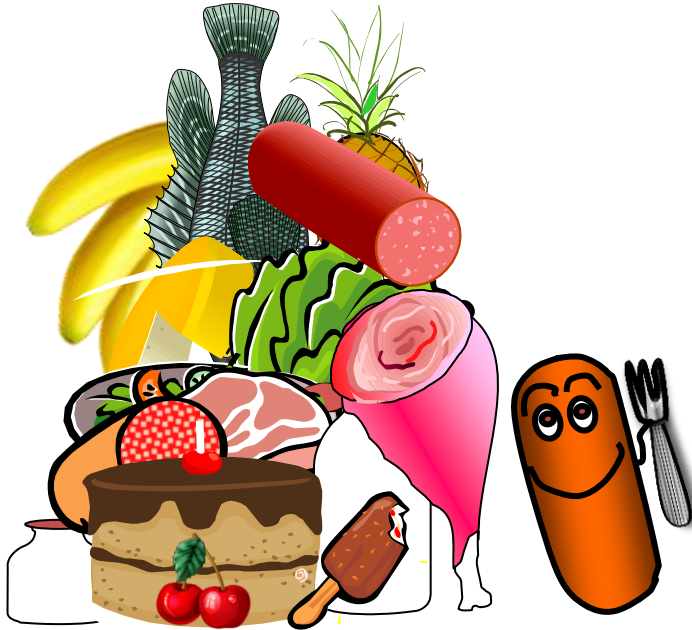


LE INTERAZIONI CON IL MICROBIOTA INTESTINALE SONO
PARTICOLARMENTE COMPLESSE

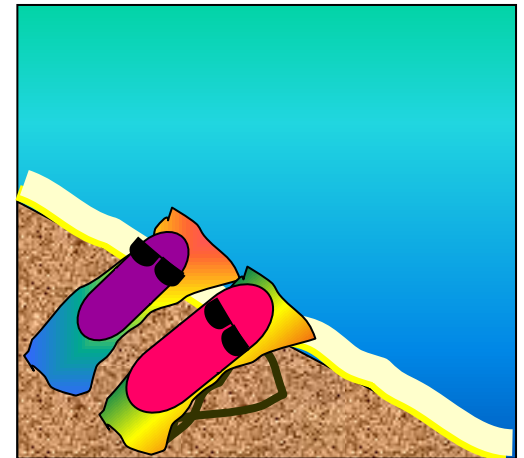


VANTAGGI PER IL MICROBIOTA

Disponibilità di nutrienti

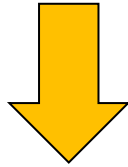


Condizioni ambientali ottimali (temp., pH, O₂, aw)



VANTAGGI PER L'OSPITE

Idrolisi di polisaccaridi vegetali complessi



NUTRIENTI PER L'OSPITE

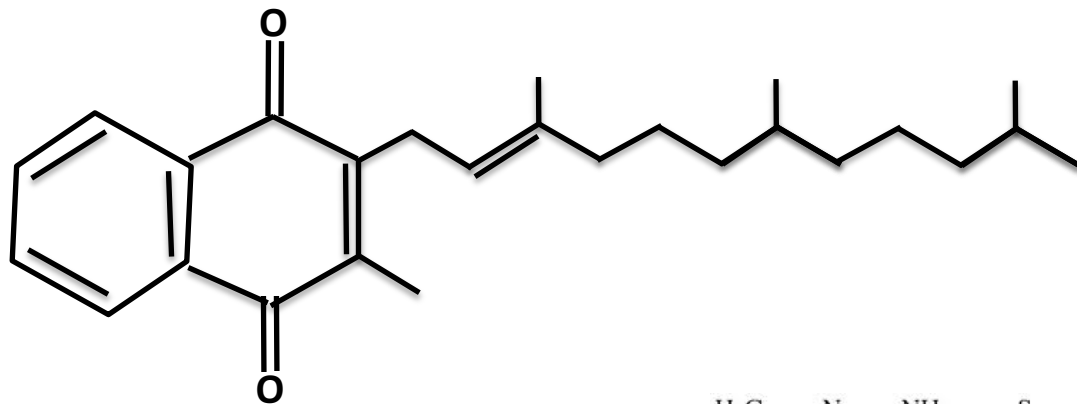
produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA)

trasduzione dell'energia
nei colonociti

crescita e differenziamento cellulare

controllo epatico del metabolismo
di carboidrati e lipidi

Sintesi di vitamine e aminoacidi



Vitamina K

Vitamine del gruppo B

B₁: Tiamina

B₂: Riboflavina

B₃: Niacina

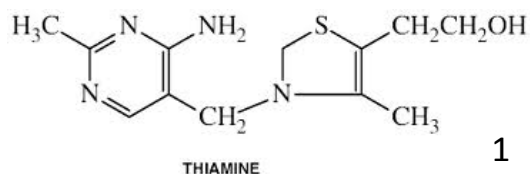
B₅: Acido pantotenico

B₆: Piridossina

B₈: Biotina

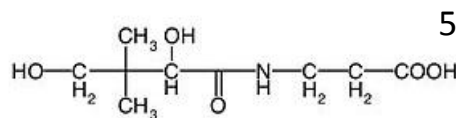
B₉: Acido folico

B₁₂: Cobalamina



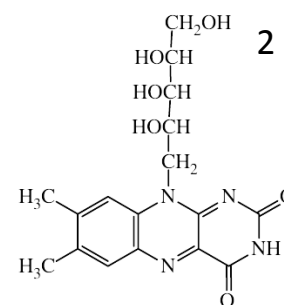
THIAMINE

1

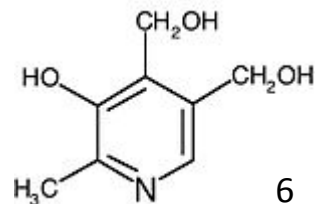


5

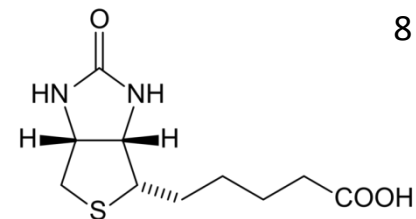
RIBOFLAVIN



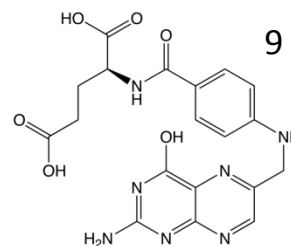
3



6

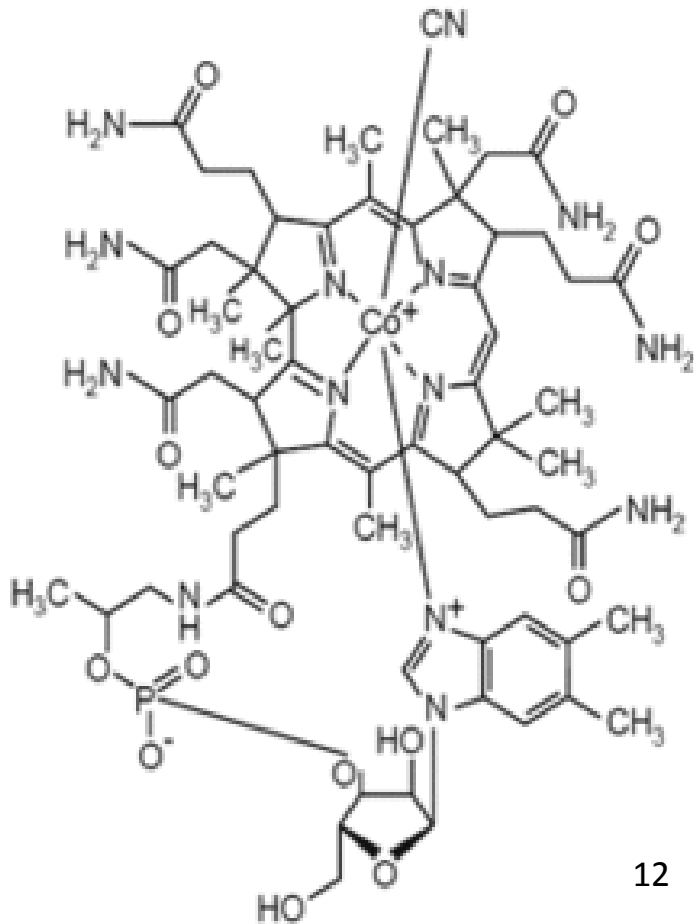


8



9

IL MICROBIOTA PRODUCE ANCHE VITAMINA B12

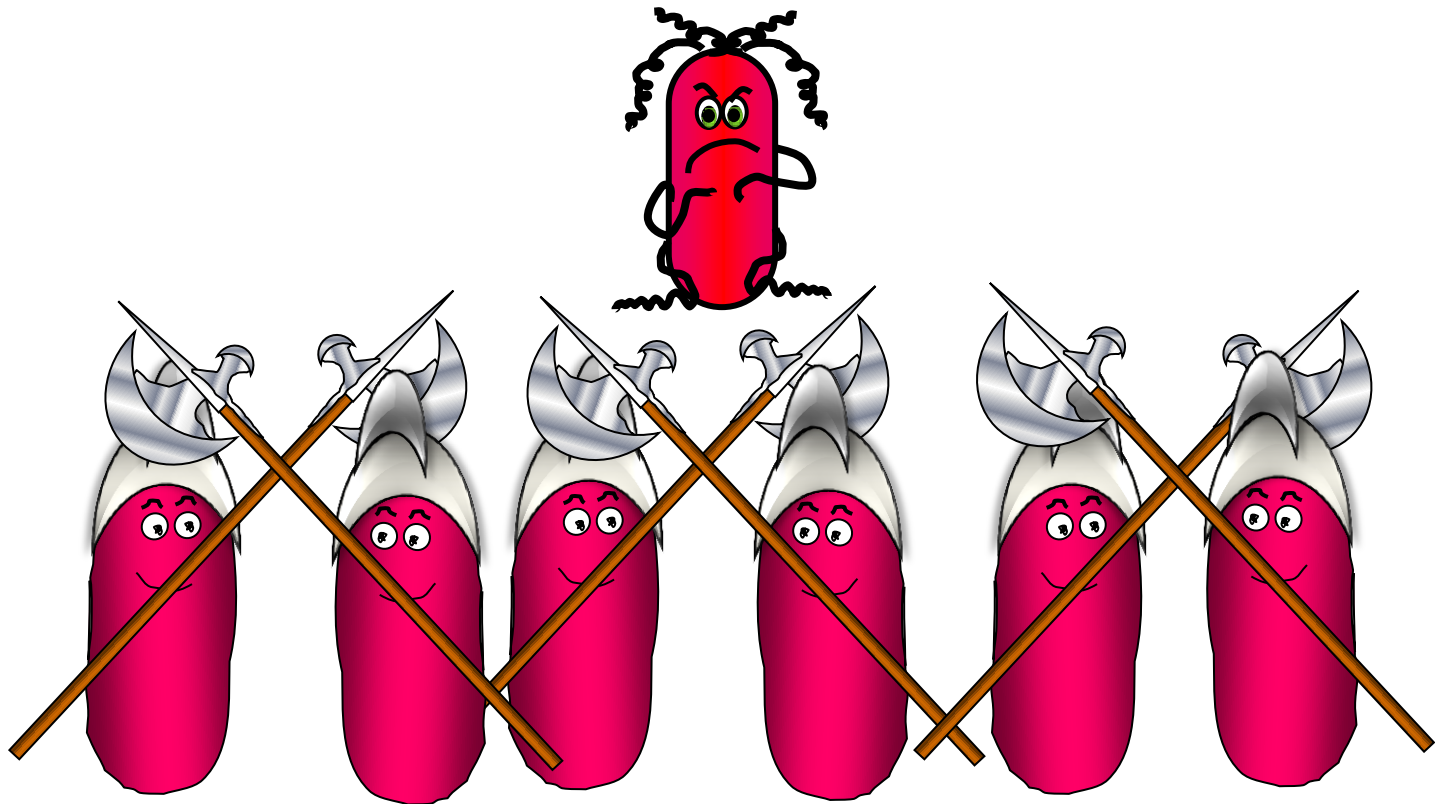


**MA LA LOCALIZZAZIONE IN SITI IN
CUI IL FATTORE INTRINSECO MANCA**

**RENDE LA PRODUZIONE
ININFLUENTE PER L'OSPITE**

IL MICROBIOMA CONTRIBUISCE A LIMITARE LE POSSIBILITÀ DI ATTECCHIMENTO DEI PATOGENI

“ius primae niches” la presenza dei colonizzatori impedisce a microrganismi avventizi di invadere e colonizzare l'intestino



Per via di questo effetto barriera: un microrganismo introdotto per via alimentare in un ospite normale viene eliminato in breve tempo (giorni)

sviluppo e mantenimento del sistema immune intestinale e dell'epitelio intestinale

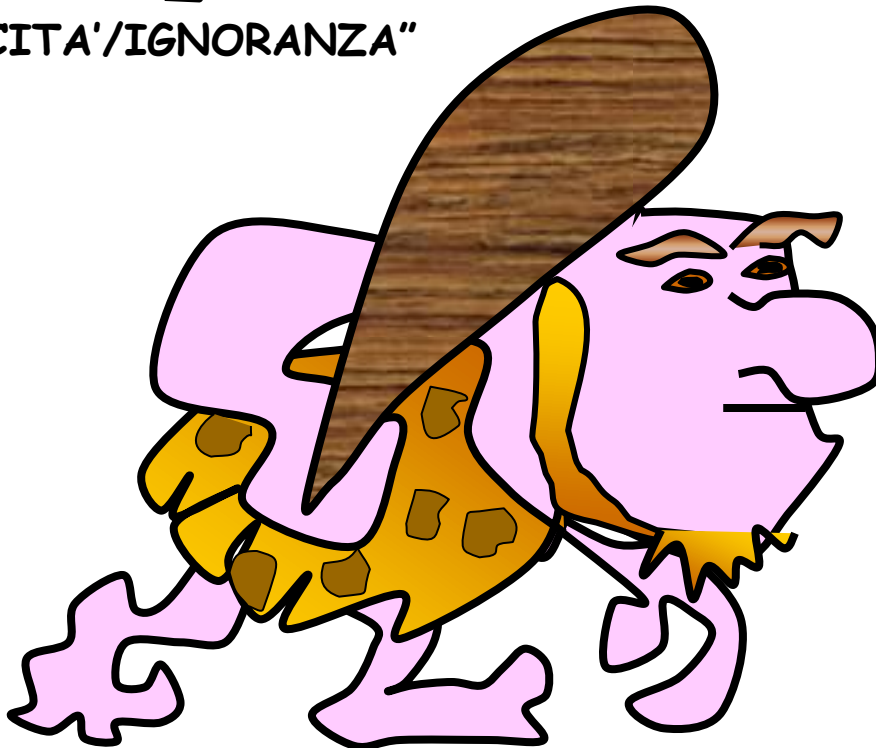
PRIMATI E MICROBIOTA
SONO COEVOLUTI



TOLLERANZA

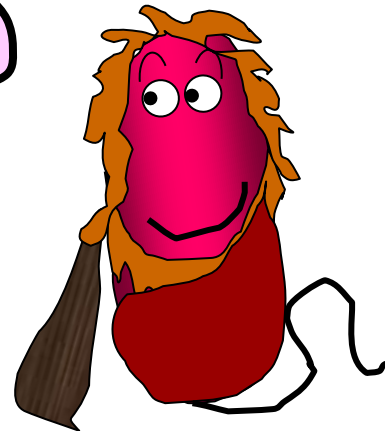
COSTRITTIVA

"CECITA'/IGNORANZA"



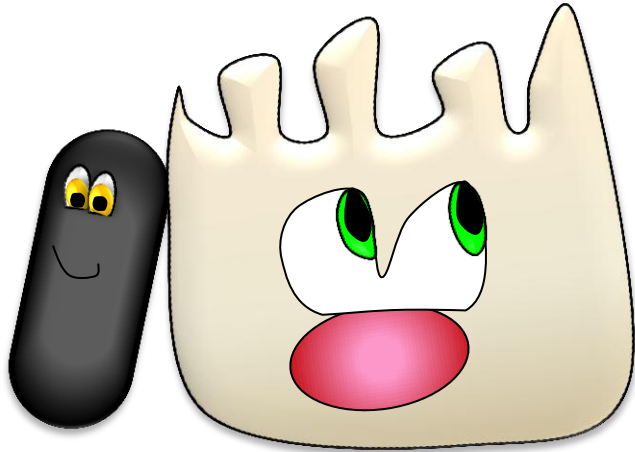
L'EPITELIO INTESTINALE
DEVE "DECIDERE" COSA E'
COMMENSAL E COSA NO

REAGIRE O NON REAGIRE?



CECITA'/IGNORANZA

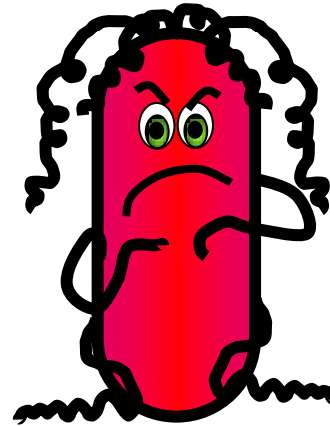
IGNORARE O NON
VEDERE I COMMENSALI



EQUILIBRIO

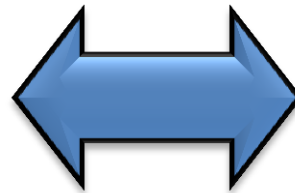
PACE ARMATA

FERMARE L'INTRUSIONE
DEI PATOGENI



INFIAMMAZIONE/
MALATTIA

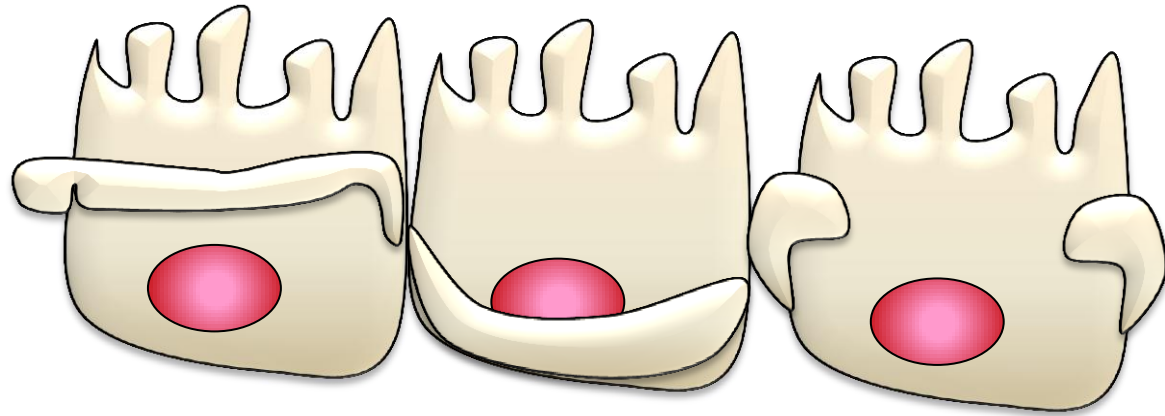
GUERRA APERTA



INTERAZIONE DINAMICA:
OGNUNO FA LA SUA PARTE

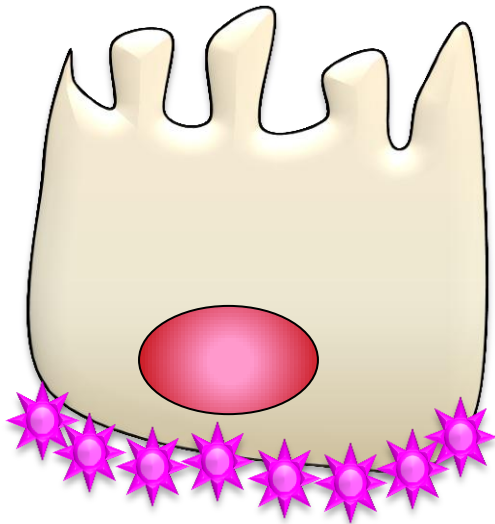
MANCATA/RIDOTTA ESPRESSIONE DELLE MOLECOLE-SENSORE

L'espressione di TLR4
specifico per LPS, è
molto scarsa alla
superficie luminale



ESPRESSIONE POLARIZZATA DI TLR5 (specifico per i monomeri di flagellina)

il riconoscimento e l'allarme avvengono solo se
l'antigene è dalla parte SBAGLIATA della barriera



La tolleranza non è generalizzata

Le cripte sono un punto sensibile: le cellule staminali che provvedono al ricambio dell'epitelio devono essere salvaguardate



In condizioni fisiologiche nelle cripte la presenza di microrganismi è scarsissima

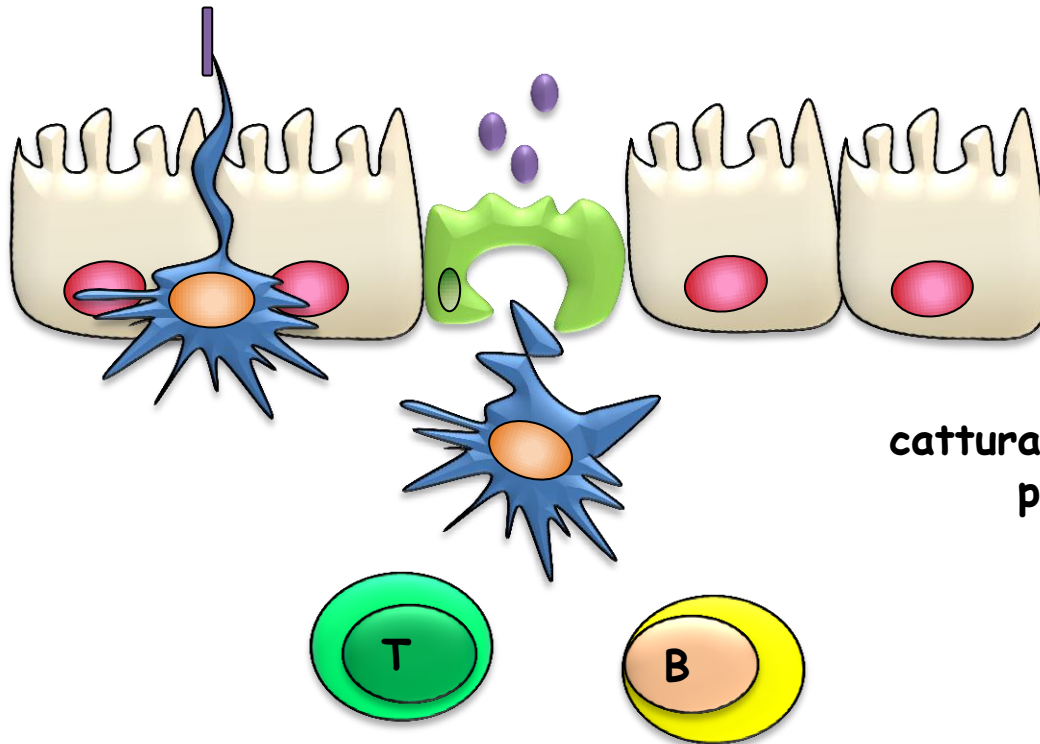
LE CELLULE DI PANETH PRODUCONO PEPTIDI ANTIMICROBICI (DEFENSINE)

SE LA PRESENZA MICROBICA AUMENTA VENGONO RECLUTATI I NEUTROFILI

IMMUNITA' ADATTATIVA

Le IEC dell'epitelio associato ai follicoli linfatici, le cellule M e le DC

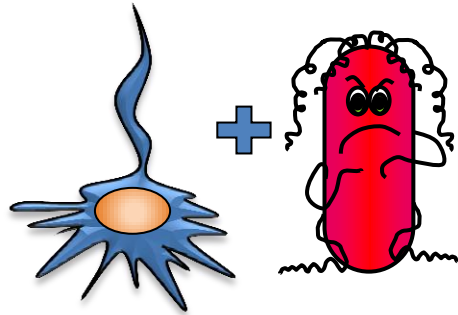
Le DC estendono i dendriti attraverso le giunzioni strette per catturare batteri



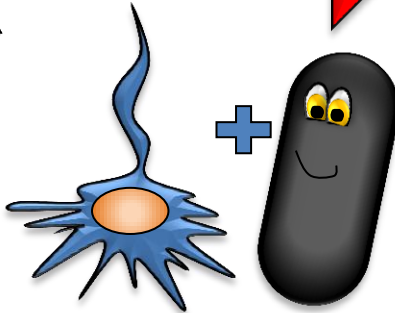
catturano gli antigeni presenti per
presentarli agli organi
immunocompetenti

Anche l'immunità adattativa è orientata alla tolleranza

I pattern di riconoscimento influenzano il differenziamento (particolarmente delle DC)



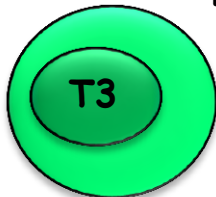
IL-2



IL-2

lamina propria: alta concentrazione di T3 helper

Inibisce attivazione, differenziazione e proliferazione



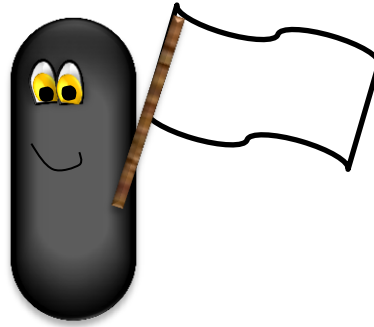
Cellule regolatorie



Di altri linfociti T che potrebbero avviare una risposta infiammatoria in presenza degli antigeni dei commensali

**I BATTERI COMMENSALI DEVONO
AVERE LE CARTE IN REGOLA**

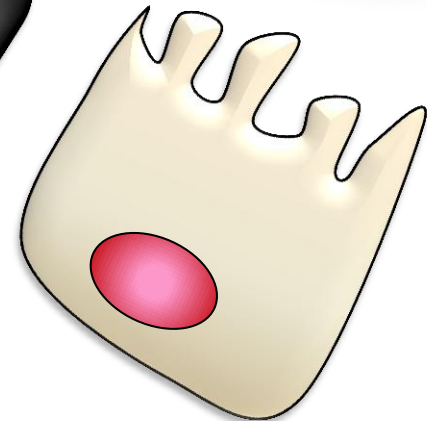
**ASSENZA DI FATTORI DI
VIRULENZA**



**INCAPACITA' DI
SFUGGIRE AL MUCO**



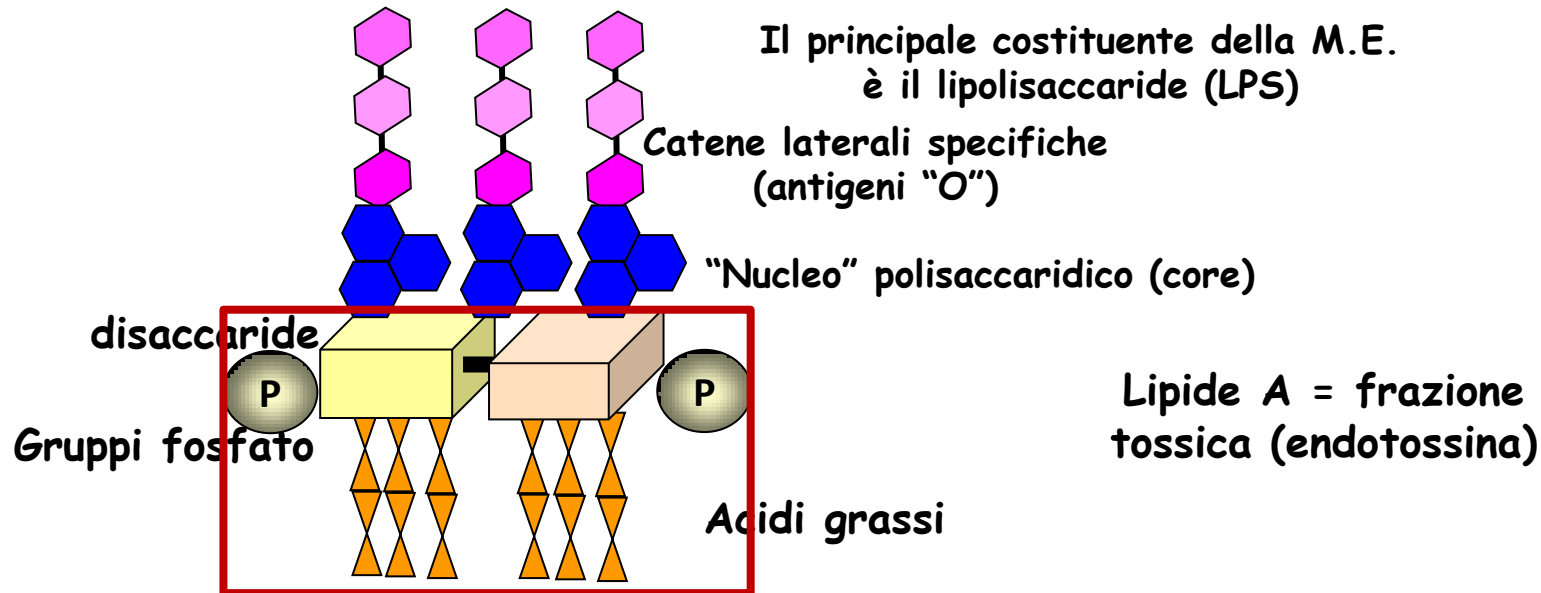
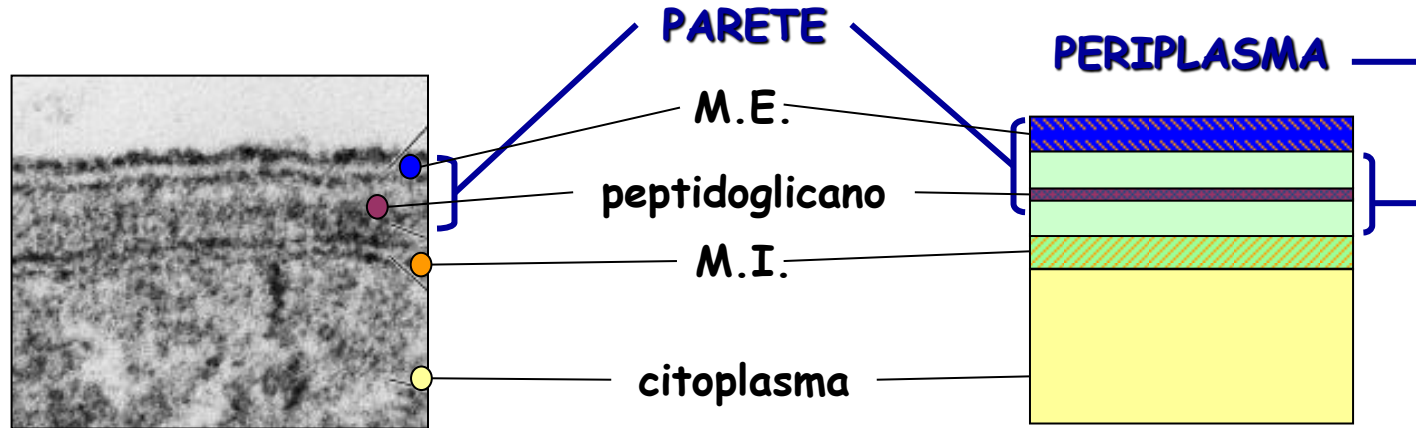
**INCAPACITA' DI ADERIRE/
INVADERE LA BARRIERA**



"LIPIDE A" SOTTOACETILATO.....

"LIPIDE A" SOTTOACETILATO ?

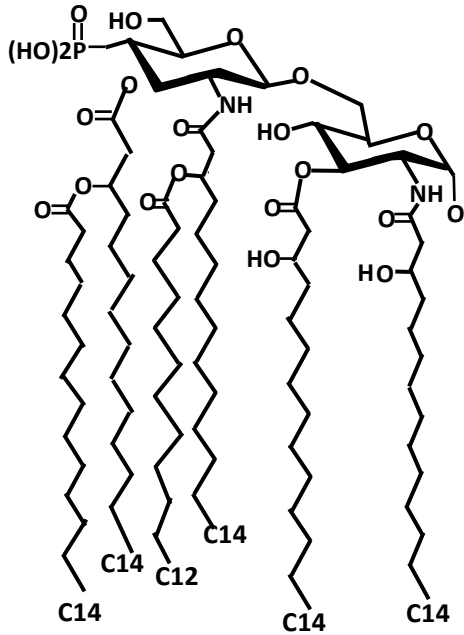
Gli involucri esterni, nei batteri Gram-negativi, hanno una struttura complessa



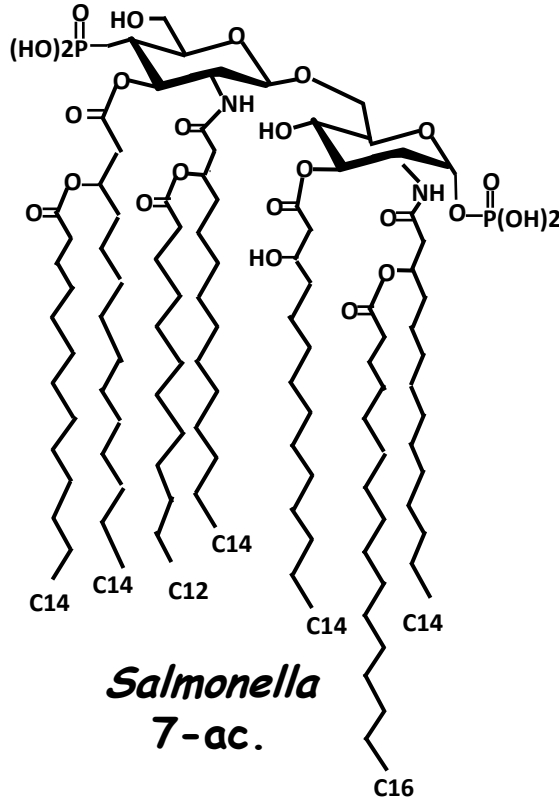
Lo stato di acilazione di LPS influisce sulla tossicità

**La forma più consueta
dell'endotossina è quella esa-acilata**

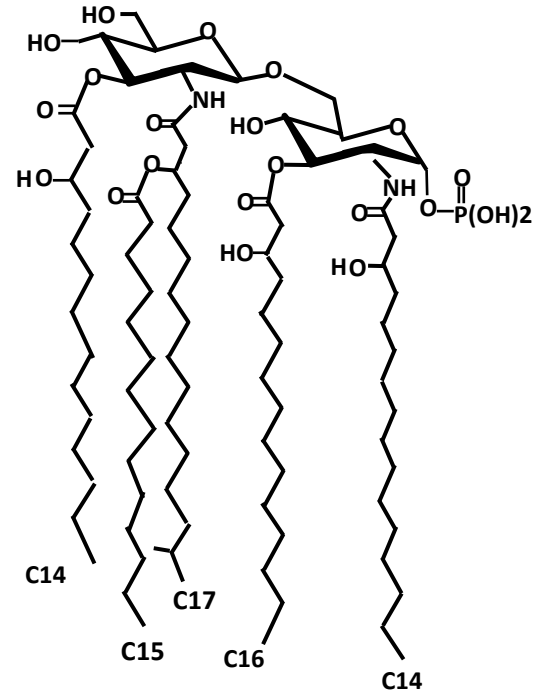
attivatori di virulenza in *Salmonella* inducono la formazione di forme EPTA-acilate



E. coli
6-ac.



Salmonella
7-ac.



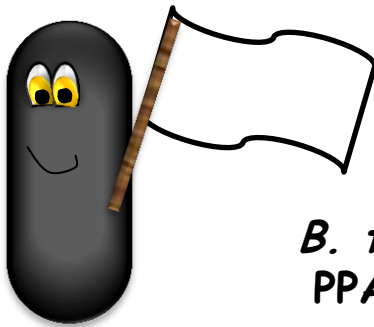
Bacteroides
5-ac.

***Bacteroides* ha una forma PENTA-acilata che non induce risposte infiammatorie e sembra antagonizzi le forme tossiche**

TOLLERANZA PER "COSTRIZIONE"

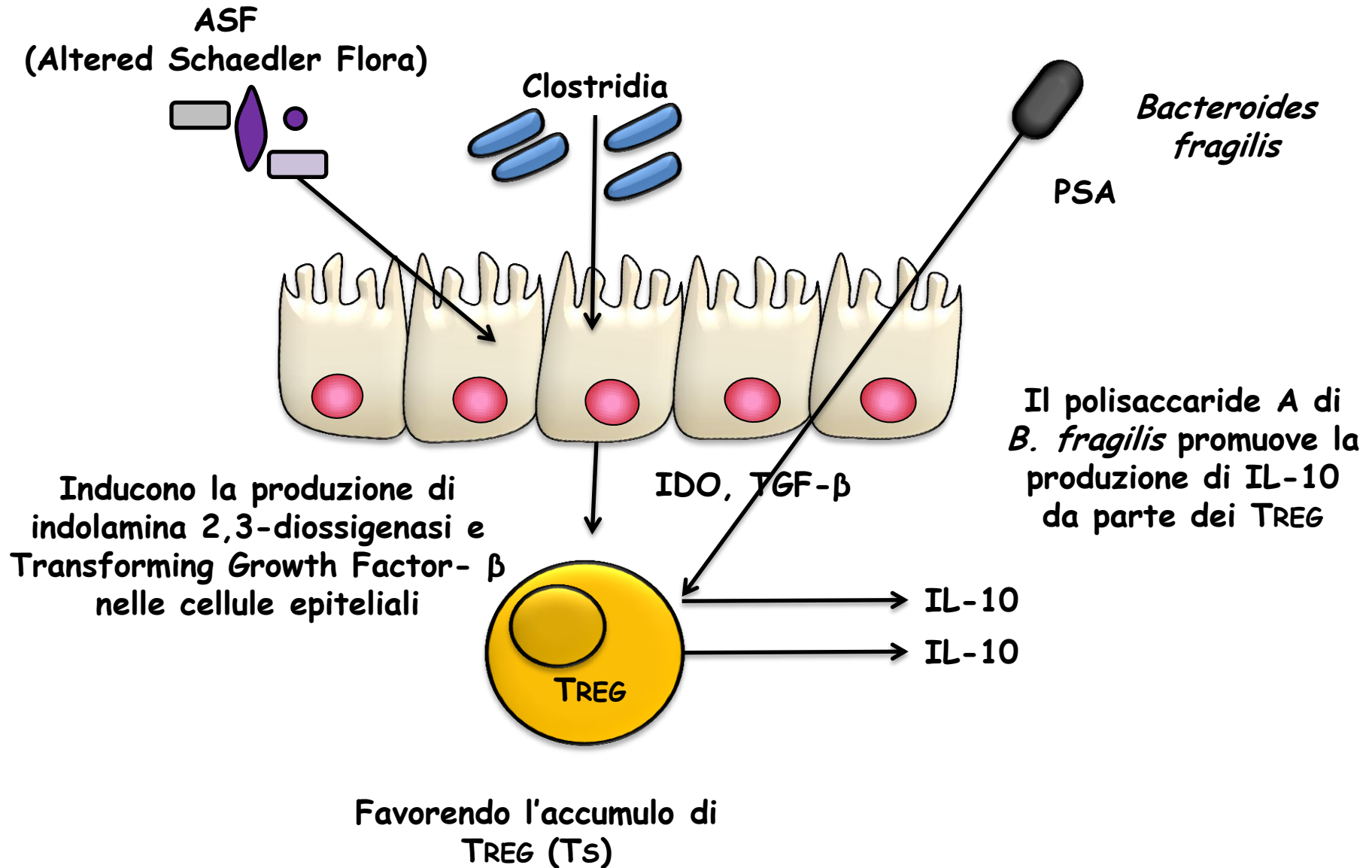
BATTERI GRAM-NEGATIVI NON PATOGENI

REPRIMONO ATTIVAMENTE I SEGNALI
PROINFIAMMATORI

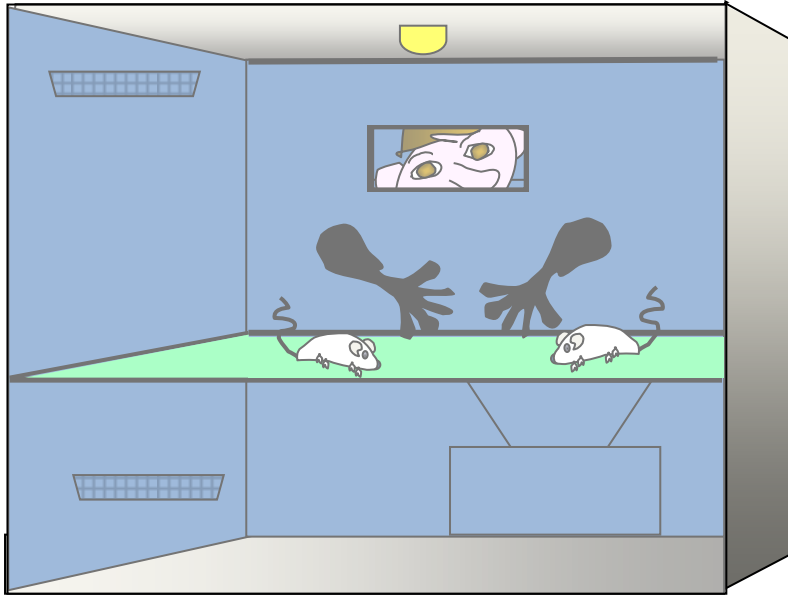


B. thetaiotaomicron, per esempio induce la produzione di
PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ)
con ha effetti antiinfiammatori

Lo stesso effetto è ottenuto con altri meccanismi
anche da altri commensali



Altered Schaedler Flora (ASF)



Cocktail artificiale di 8
microrganismi, scelti dal microbiota
associato all'intestino murino

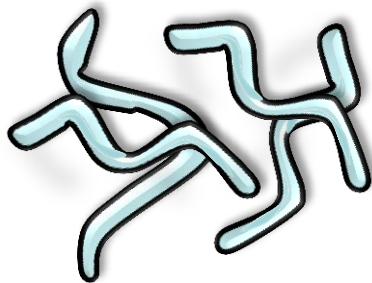
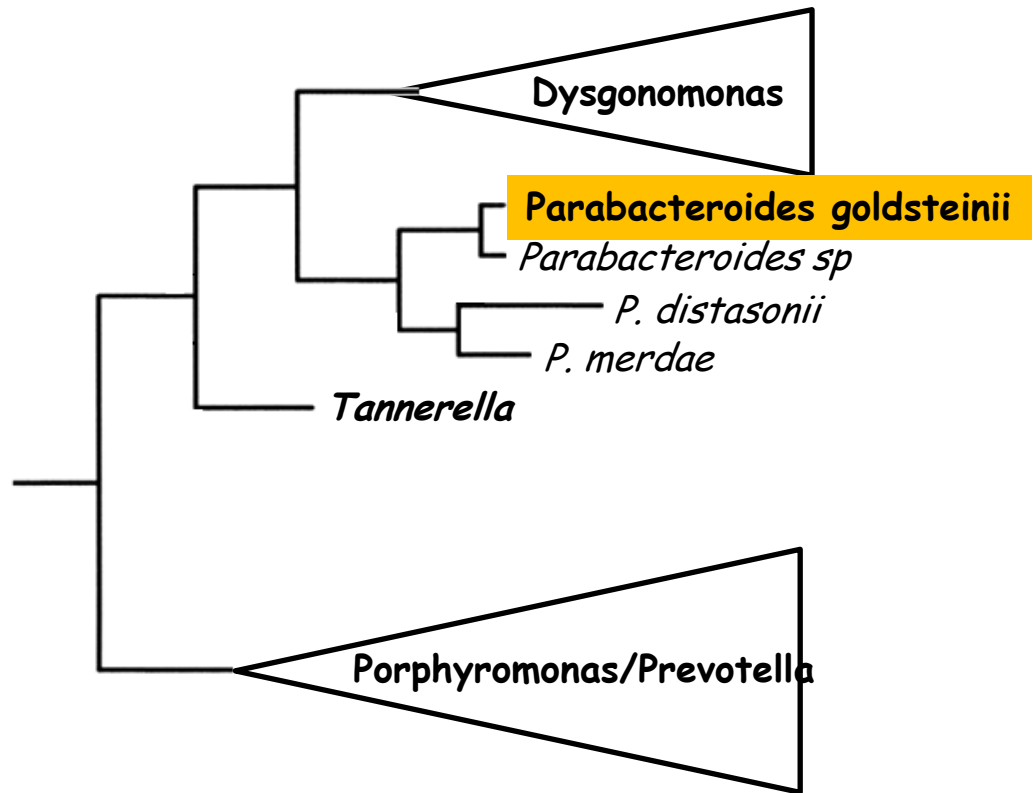
Usato per studiare le interazioni, in
animali germ free

ASF 361 *Lactobacillus murinis*

ASF 360 *Lactobacillus* non classificato;
simile a *L. acidophilus* e *Lactobacillus lactis*

Altered Schaedler Flora (ASF)

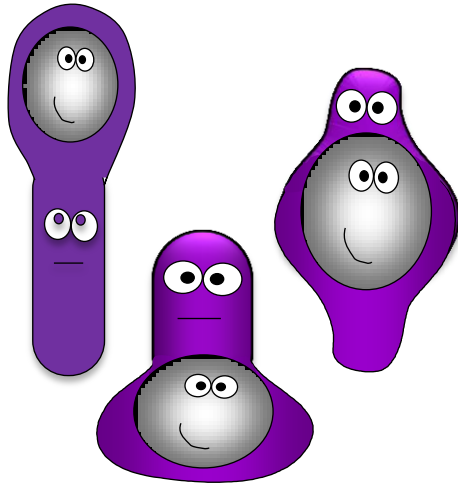
ASF 519 riconosciuto come
Parabacteroides goldsteinii
(Porphyromonadaceae)



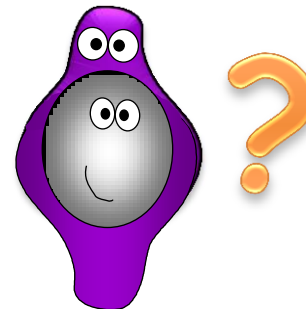
ASF 457 spirillare appartiene al
genere *Flexistipes* (Gram-negativo)

**Gli altri quattro sono "EOS"
(Extremely Oxygen Sensitive)**

**ASF 356, 492, 502 cadono nel
cluster XIV dei Clostridia**



**ASF 500 appartiene allo stesso
Phylum evolutivo ma non assomiglia
ad alcuna specie nota**



Contemporaneamente, altri microrganismi lavorano in senso opposto

In particolare il gruppo SFB (Batteri filamentosi segmentati-
Candidatus Arthromitus)

tra i pochi commensali che possono arrivare
alla superficie delle IEC

raggiungono la superficie epiteliale
e stabiliscono un contatto diretto
con il tessuto ospite

Gli SFB associati alla mucosa

Impegnano i recettori



segnale alle IEC



citochine

Sono rilevati dalle cellule dendritiche
associate alla lamina propria (CD-11 LPDC)



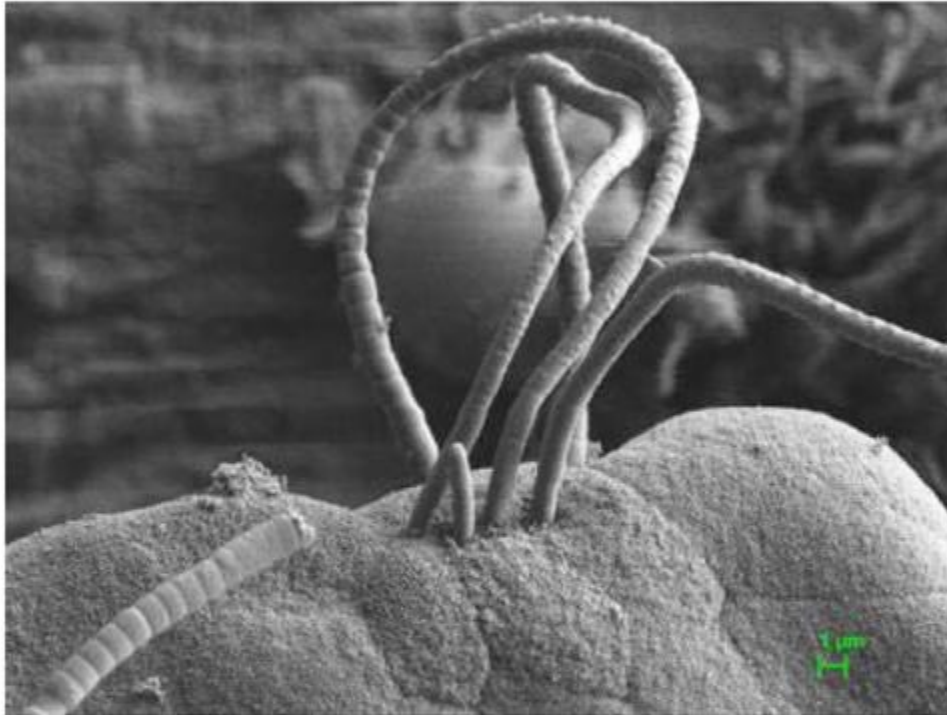
Attivano i TH17

Contact: Christopher Rucas
christoper.rucas@nyumc.org

212-404-3525

NYU Langone Medical Center / New York University School of Medicine

Segmented Filamentous Bacterium (SFB) Colony



Caption: A little-known bacterial species called segmented filamentous bacterium, or SFB, can activate the production of specialized immune cells in mice. This scanning electron microscope image of an SFB colony shows a mass of long hair-like filaments created when the bacteria stay attached to each other after they divide.

Credit: Ivaylo Ivanov (Columbia University Medical Center), Dan Littman (NYU Langone Medical Center) and Doug Wei (Carl Zeiss SMT, Inc.)

Usage Restrictions: None

Related news release: [Scientists crack sparse genome of microbe linked to autoimmunity](#)

Filogeneticamente gli SFB fanno
parte del gruppo dei clostridi

Non possiedono vie respiratorie

Mancano delle vie biosintetiche *de novo* per
aminoacidi, vitamine, cofattori e nucleotidi

Che ottengono attraverso sistemi di trasporto
ben conservati e lo stretto contatto con l'epitelio

Possiedono geni per chemiotassi,
sporulazione e germinazione

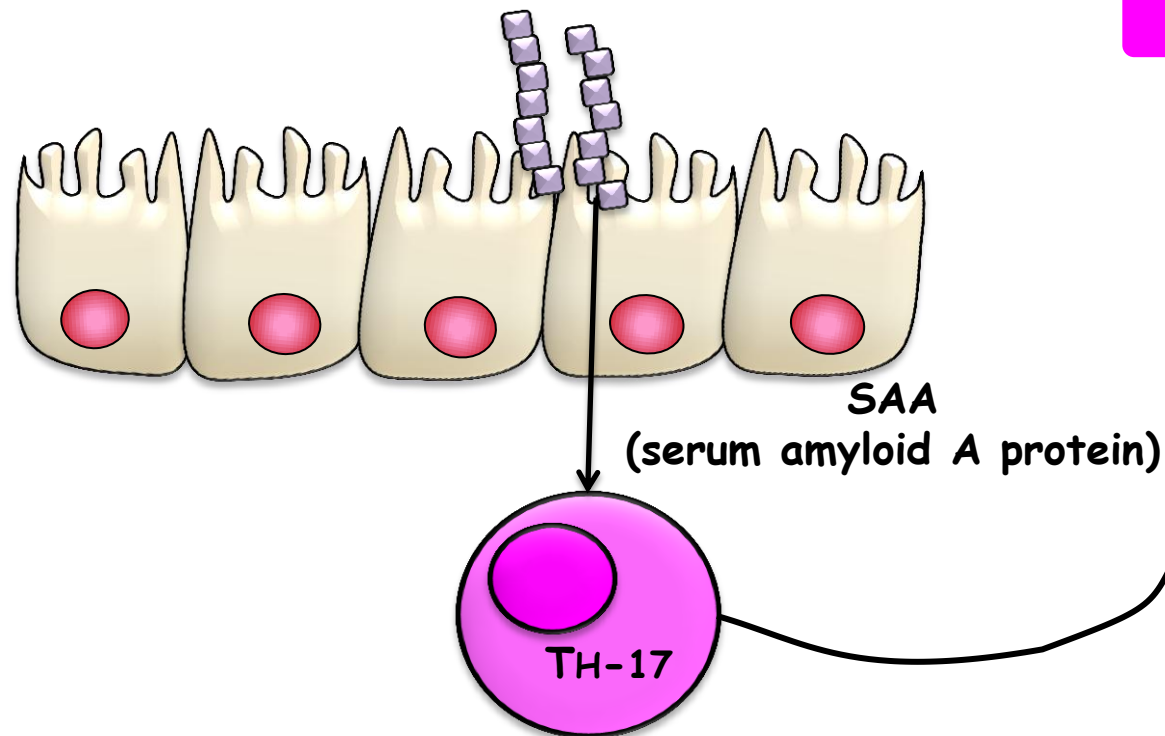
il ciclo vitale quindi comprende una fase di nuoto, una
epicellulare e una di dormienza (sporale)

Gli SFB sono localizzati principalmente nell'ileo terminale, a stretto contatto con l'epitelio

Non sono coltivabili e sono specie-specifici

Le loro capacità di immunostimolazione sono legate alla presenza di 4 tipi di flagellina diversi

La flagellina è il MAMP riconosciuto da TLR-5 e induce la produzione di citochine proinfiammatorie

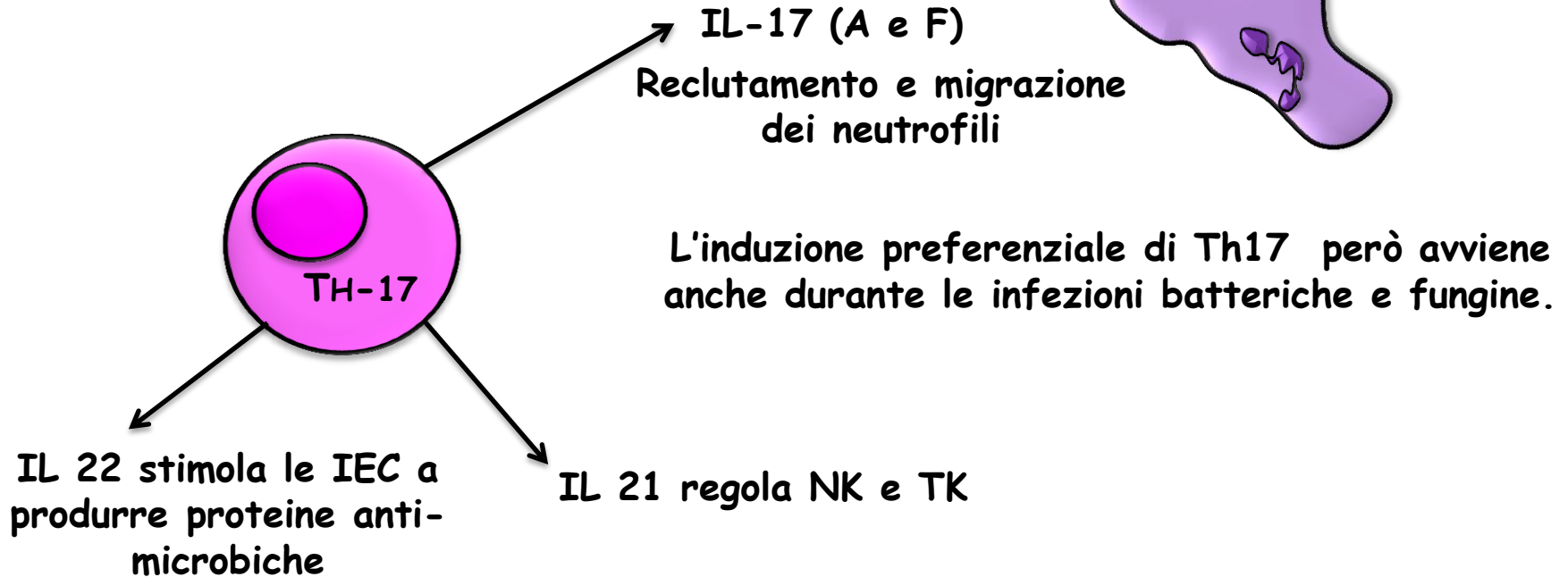


Protezione contro i patogeni

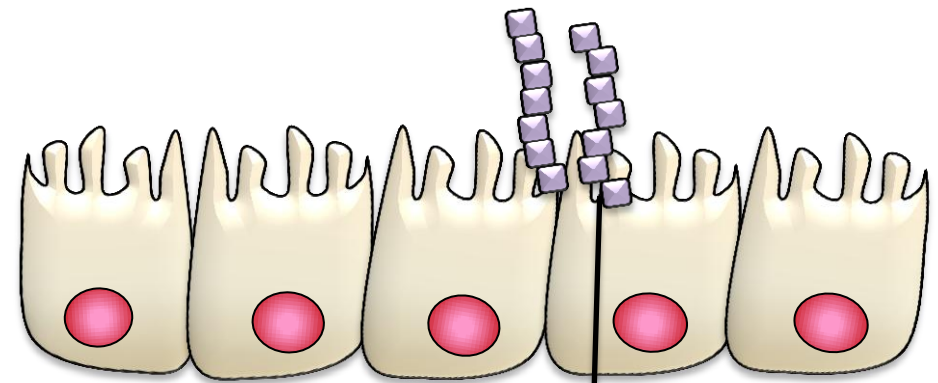
IL-17, IL-22

Le cellule T helper 17, scoperte nel 2007

Sono state inizialmente associate solo
a malattie autoimmuni



Una carenza di Th17 può esporre a infezioni
opportunistiche



SAA

In determinati background genetici, la stimolazione delle Th17 può causare malattie autoimmuni

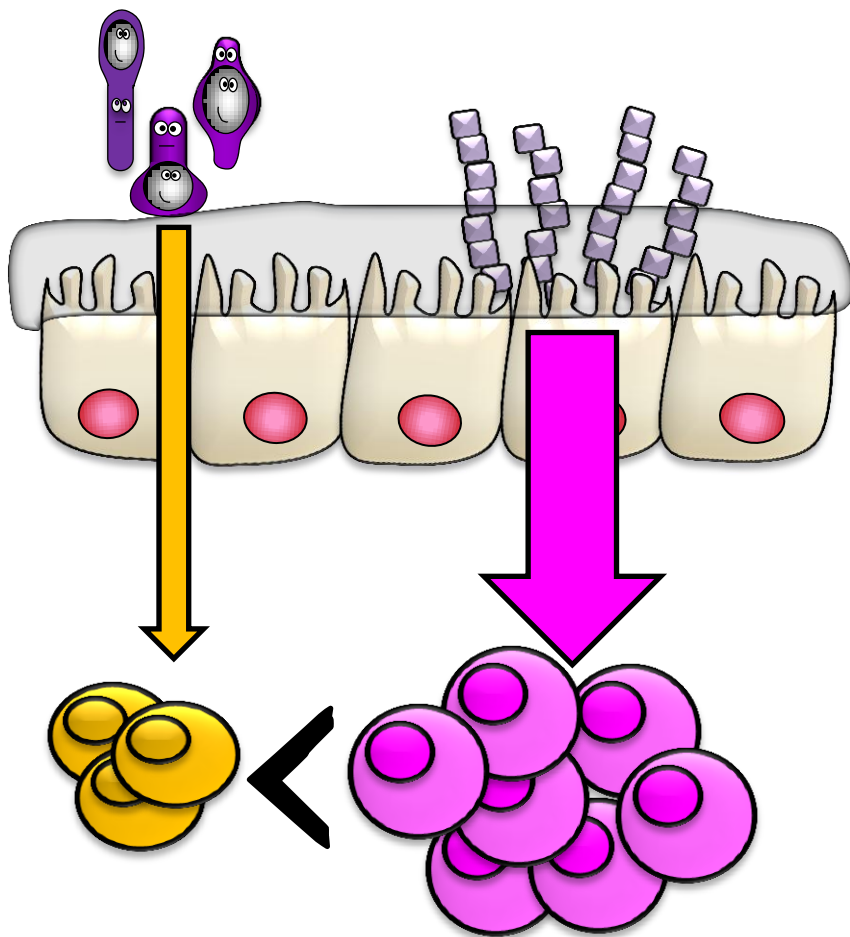
IL-17, IL-22

È stato ipotizzato anche un possibile ruolo carcinogenico dell'attivazione delle Th17 a causa dei potenti stimoli infiammatori

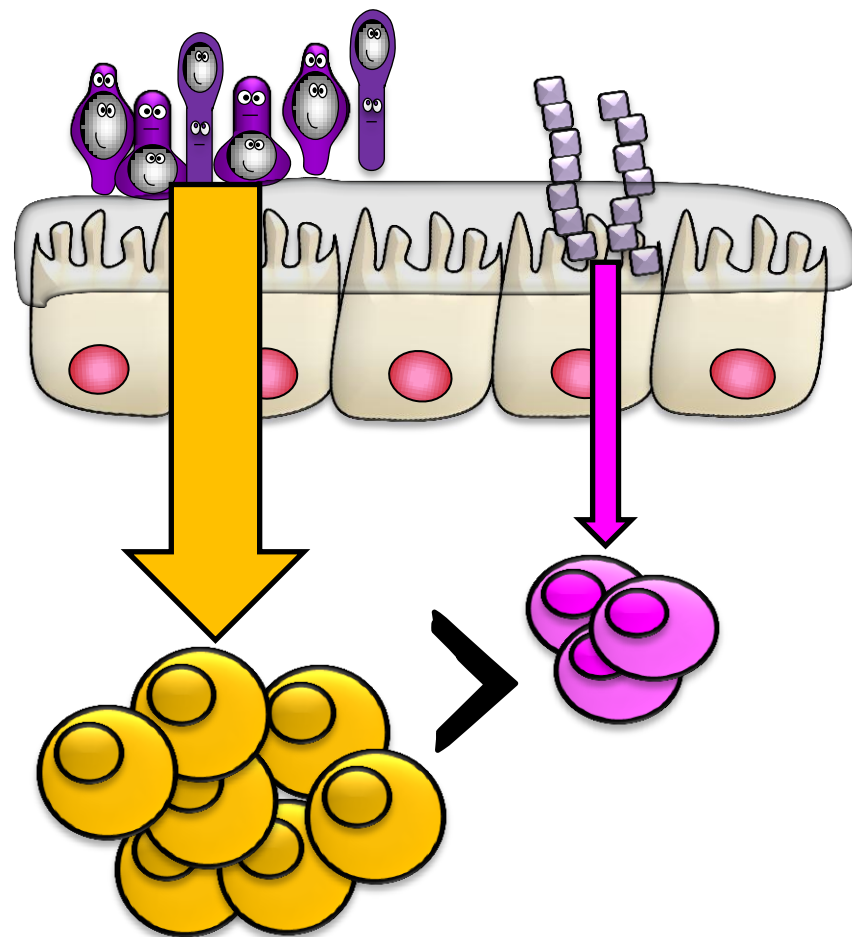
FATTORI
GENETICI

MALATTIE
AUTOIMMUNI

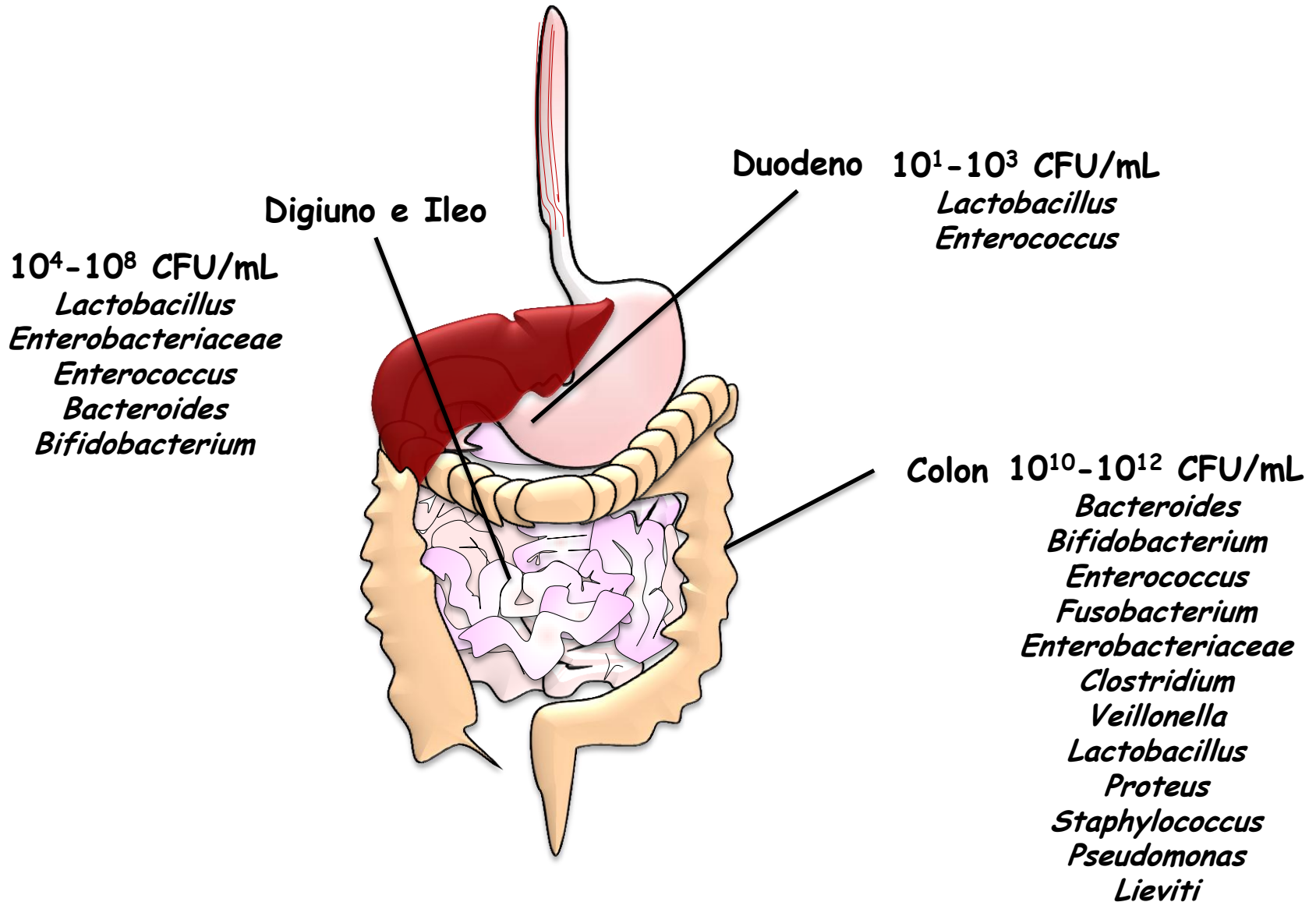
Ileo: SFB > Clostridi
Th17 > Treg
PROTEZIONE



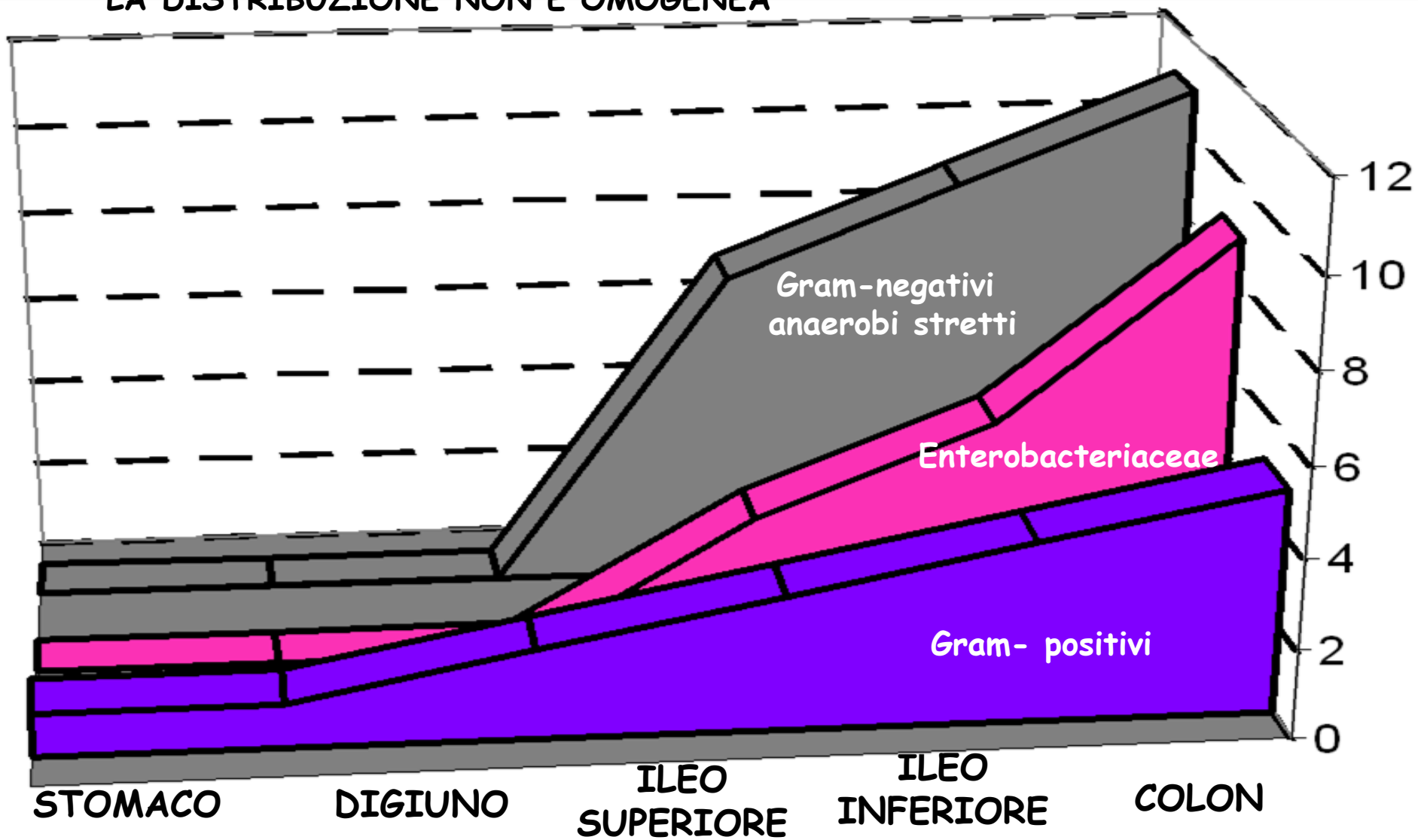
Colon: Clostridi > SFB
Treg > Th17
TOLLERANZA



la composizione del microbiota cambia anche in funzione della
localizzazione nell'intestino



LA DISTRIBUZIONE NON È OMOGENEA



tratto G-I nell'uomo adulto (Log n. batteri/g contenuto)

	stomaco	digiuno	ileo	colon
<u>AEROBI</u>				
Enterobatteri	0 - 2	0 - 3	2 - 6	4 - 10
Enterococchi	0 - 3	0 - 4	2 - 6	5 - 10
Stafilococchi	0 - 2	0 - 3	2 - 5	4 - 7
Lattobacilli	0 - 3	0 - 4	2 - 5	6 - 10
Miceti	0 - 2	0 - 2	2 - 3	2 - 6
<u>ANAEROBI</u>				
Batteroidi	rari	0 - 2	3 - 7	10 - 12
Bifidobatteri	rari	0 - 3	3 - 5	8 - 12
Cocchi	rari	0 - 3	2 - 5	8 - 11
Clostridi	rari	rari	2 - 4	6 - 11

STOMACO $10-10^3$

MATERIALE ACIDO + ARIA
DALLA MASTICAZIONE

BATTERI ACIDO E
OSSIGENO TOLLERANTI

(ENTEROCOCCHI)

(LATTOBACILLI)

CONSUMANO L'OSSIGENO
NEUTRALIZZANO L'ACIDO

INTESTINO TENUE $10^2-10^5/\text{mL}$

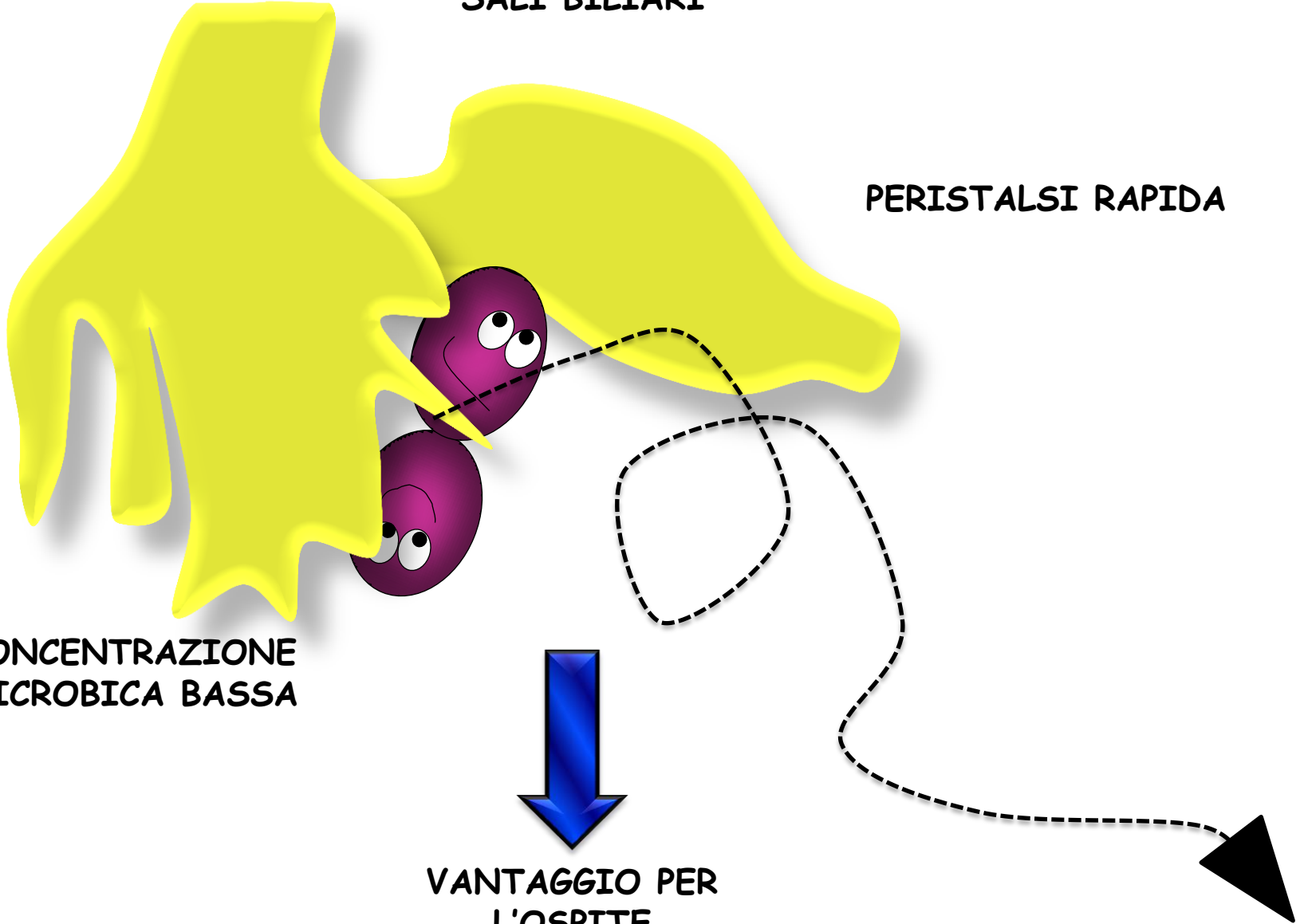
**ELEVATA CONCENTRAZIONE DI
SALI BILIARI**

PERISTALSI RAPIDA

**CONCENTRAZIONE
MICROBICA BASSA**



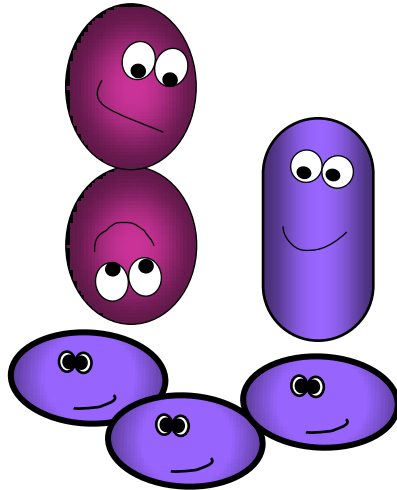
**VANTAGGIO PER
L'OSPITE**



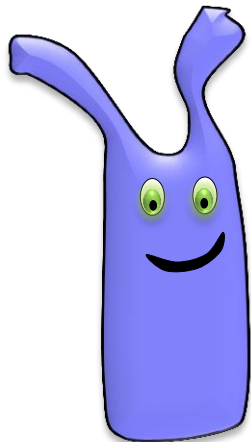
GIUNZIONE ILEO-CECALE

10^6 - 10^8 batteri/ml

Enterococchi e lattobacilli
sono ancora preminenti



Gram-positivi (*Bifidobacterium*)

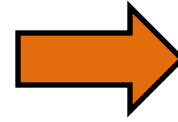


ANAEROBI STRETTI

Gram-negativi
(*Bacteroides*)

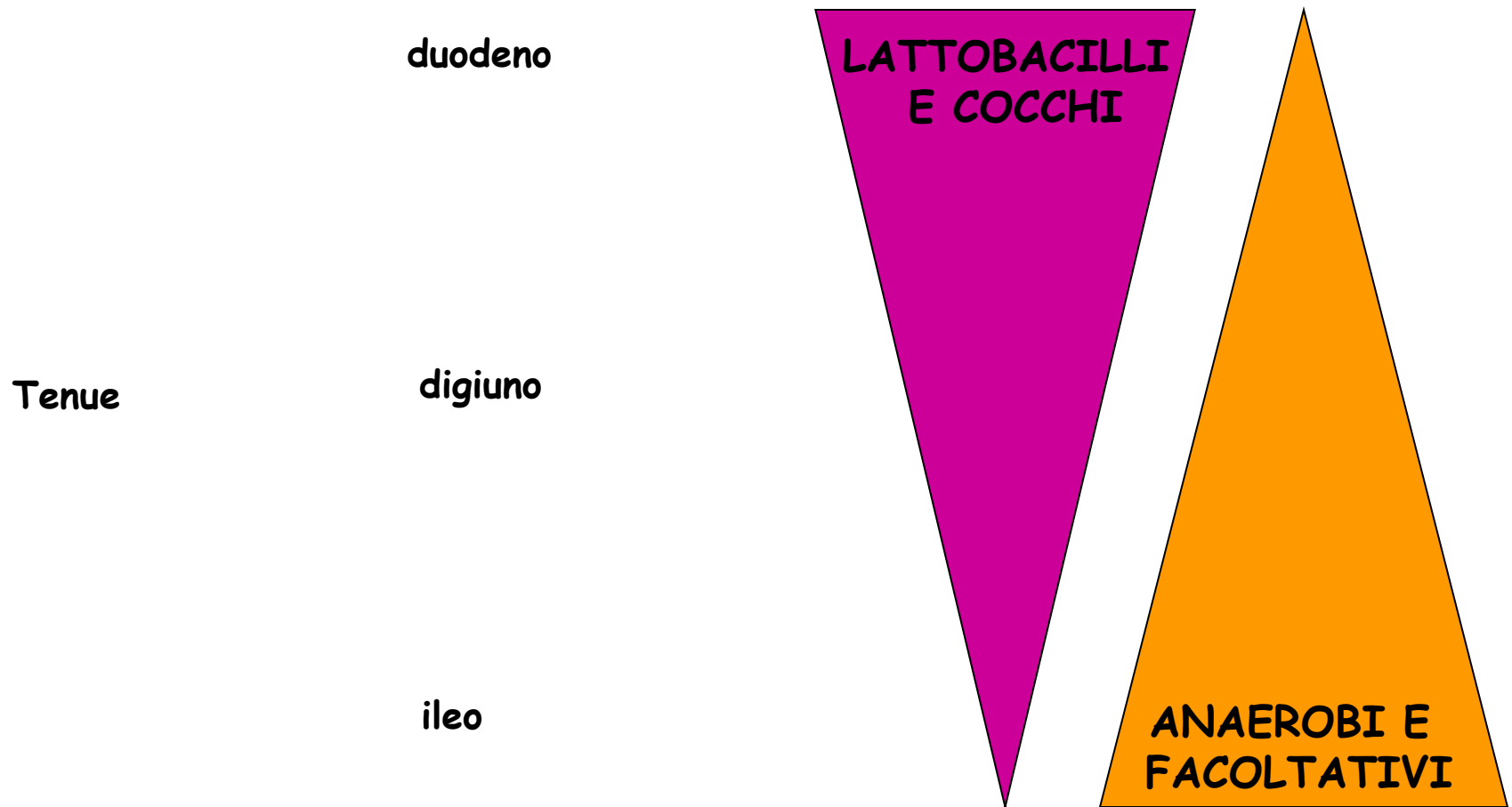


disponibilità di nutrienti, tenore di O_2 e pH



Diverse quantità di batteri e
composizione della comunità

Dal duodeno verso l'ileo diminuisce l'ossigeno e aumenta il pH



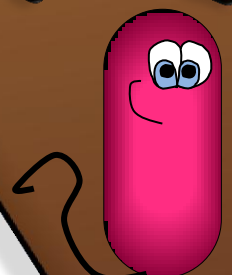
TENUE



MATERIALE

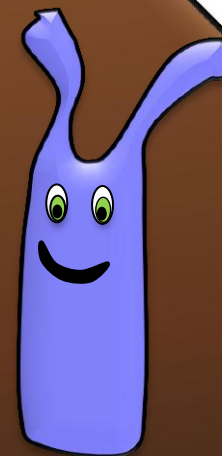
NEUTRO
E SENZA
ARIA

BATTERI CHE DEVONO
O POSSONO VIVERE
SENZA OSSIGENO



E. coli
0,01%

DIGERISCONO SOSTANZE COMPLESSE
PRODUCONO VITAMINE



(BIFIDOBATTERI)

COLON 10^{10} - 10^{12} /mL

Bacteroides/E. coli = 100/1

COLON

il transito del cibo è lento
(24-48h)

La concentrazione raggiunge
 10^{12} - 10^{13} batteri/ml

I BATTERI DEGRADANO
POLISACCARIDI COMPLESSI

CELLULOSA

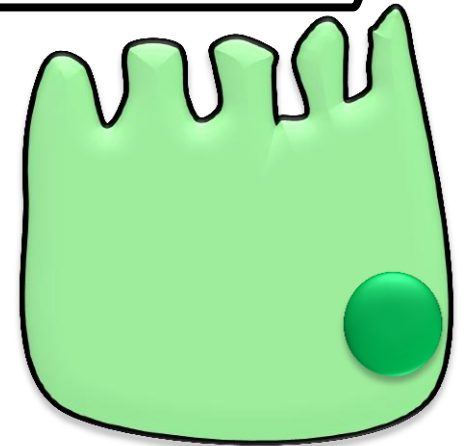
XILANI

PECTINE

AMIDI
COMPLESSI

DETRITI
CELLULARI

Ac. acetico, Ac. butirrico, Ac. propionico



LE FERMENTAZIONI BATTERICHE CHE AVVENGONO NEL COLON NON SONO INDISPENSABILI PER L'OSPITE

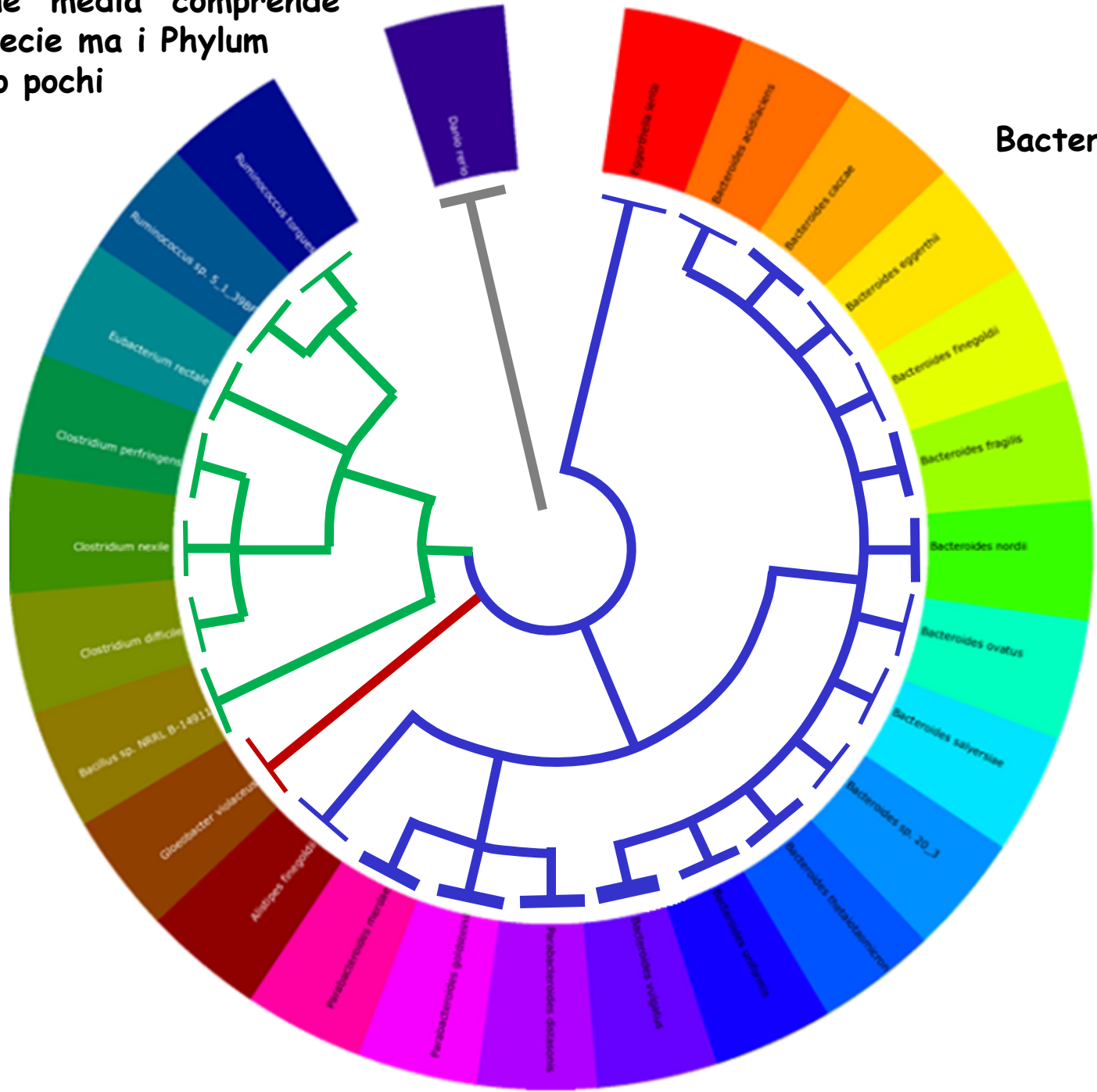
ma dove i nutrienti facilmente digeribili scarseggiano e la dieta è ricca di polisaccaridi vegetali...

POSSONO FARE LA DIFFERENZA

Il numero di batteri che ci lascia è
in media 3×10^{13} al giorno



La composizione "media" comprende 1000-1200 specie ma i Phylum prevalenti sono pochi



Bacteroidetes